

Cirurgia de Revascularização Miocárdica com Circulação Extracorpórea versus sem Circulação Extracorpórea: uma Metanálise

On-Pump versus Off-Pump Coronary-Artery Bypass Surgery: a Meta-Analysis

Ana Sofia Godinho¹, Ana Sofia Alves¹, Alexandre José Pereira¹, Telmo Santos Pereira²

Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias¹, Castelo Branco; Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra², Coimbra, Portugal

Resumo

Há controvérsias quanto aos eventuais benefícios da cirurgia de revascularização miocárdica sem a técnica de circulação extracorpórea (SCEC) comparativamente à revascularização miocárdica com circulação extracorpórea (CEC). Para obter uma perspectiva melhor sobre essa importante questão, foi realizada uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, cotejando as duas técnicas.

O objectivo do presente trabalho foi verificar qual a técnica aplicada na Cirurgia de Revascularização Miocárdica, CEC ou SCEC, que oferece melhores resultados, por metanálise de estudos randomizados publicados comparando CEC com SCEC.

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica informatizada nos motores de busca PubMed, Embase, B-on e Science Direct, durante o período de março de 2009 a janeiro de 2010. Os estudos abrangidos foram recuperados de acordo com critérios predeterminados. A revisão sistematizada de estudos clínicos randomizados foi executada, de forma a avaliar as diferenças entre ambas as técnicas de revascularização (SCEC versus CEC) na mortalidade e na morbilidade. Os artigos selecionados não incluem pacientes de alto risco e avaliação longitudinal a longo prazo.

A metanálise incidiu em nove ensaios clínicos randomizados, correspondendo a um total de 75.086 pacientes, e comparou a CEC à SCEC. No que diz respeito à mortalidade, observou-se redução de 18% no risco de mortalidade cardiovascular (OR - 0,82; IC95 - 0,70 - 0,98; $p = 0,03$) e de 27% no risco de ocorrência de AVC no pós-operatório (OR - 0,73; IC95 - 0,63 - 0,85; $p = 0,0001$), ambos a favor da técnica cirúrgica SCEC. Em relação à ocorrência de complicações associadas ao procedimento, não foram encontradas diferenças significativas entre ambas as técnicas cirúrgicas, particularmente no que se refere à

ocorrência de complicações renais (OR - 0,97; IC95 - 0,84 - 1,14; $p = 0,74$) e de septicemia (OR - 0,98; IC95 - 0,64 - 1,51, $p = 0,93$, respectivamente).

A revascularização miocárdica SCEC reduz significativamente a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (mortalidade e AVC), comparativamente à revascularização com CEC.

Introdução

A circulação extracorpórea (CEC) como método de suporte em cirurgia cardíaca é, sob o ponto de vista histórico, relativamente nova. Entre os vários procedimentos de revascularização miocárdica (RM), apenas o método de Vineberg¹ demonstrou resultados promissores, tendo sido realizado sem o conhecimento da anatomia das artérias coronárias¹. Mais tarde, Rene Favalaro foi pioneiro na cirurgia de RM com o uso da veia safena, utilizando a CEC e a parada cardíaca². A familiaridade dos cirurgiões com os circuitos da CEC e o desenvolvimento das estratégias de proteção miocárdica levou à realização dos procedimentos de RM com essa técnica³.

Uma das mais importantes tendências dos anos 1990 foi a procura de métodos capazes de permitir a redução do trauma que acompanha os procedimentos da RM com a CEC. A primeira iniciativa nesse sentido foi a redescoberta dos procedimentos de RM sem o uso da CEC, inicialmente descritos por Kolesov⁴⁻⁶, em 1967, mas popularizados apenas na penúltima década por Benetti^{4,7}, na Argentina, e por Buffolo^{4,8}, no Brasil.

Atualmente, a RM sem CEC adquiriu identidade própria, contudo, apesar das evidências da viabilidade e da segurança dessa técnica, a RM convencional continua a ser utilizada pela maioria dos cirurgiões⁴.

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de mortalidade⁹, sendo a doença coronária (DC) a quarta causa de anos de vida perdidos, razão pela qual constitui um importante problema de saúde pública¹⁰.

Hoje, estão disponíveis diversas opções terapêuticas no contexto da cardiopatia isquêmica. No que concerne às opções cirúrgicas, várias técnicas têm sido desenvolvidas, permanecendo controvérsias no que se refere aos benefícios das diferentes modalidades disponíveis¹¹.

A revascularização miocárdica com CEC ainda permanece como referencial nesse contexto; porém, limitações importantes são reconhecidas nessa técnica. Nas últimas

Palavras-chave

Ponte de artéria coronária sem circulação extracorpórea, revascularização miocárdica, complicações intra-operatórias, metanálise.

Correspondência: Ana Godinho •

Rua dos Valinhos, n.º20, Vales do Rio - 6200-811 - Covilhã, Portugal

E-mail: asofia.godinho@gmail.com

Artigo recebido em 25/05/11; revisado recebido em 22/08/11; aceito em 05/09/11.

duas décadas, apesar de um drástico aumento nos fatores de risco dos doentes, a morbidade e as complicações no pós-operatório têm diminuído significativamente. Essas melhorias são atribuídas aos avanços sistemáticos nas técnicas cirúrgicas, nas técnicas anestésicas e nas estratégias de proteção miocárdica^{11,12}. Apesar disso, as complicações neurológicas continuam a ser um risco para doentes submetidos à CEC. Contemporaneamente, o uso desse método ainda é reconhecido como principal causa de uma complexa resposta inflamatória sistêmica orgânica (RISO), que contribui bastante para vários efeitos adversos no pós-operatório, a saber, complicações renais, pulmonares ou neurológicas, hemorragias, entre outras^{13,14}.

Ao longo dos últimos dez anos, houve grande interesse na realização de revascularização cirúrgica recorrendo à SCEC, impulsionado pelo reconhecimento dos efeitos prejudiciais da CEC¹²⁻¹⁸. Nesse sentido, a SCEC vem ganhando alguma aceitação e tem se tornado um procedimento amplamente realizado, em uma tentativa de reduzir a morbidade e a lesão neurológica relacionada à CEC^{12,19-25}. Em contrapartida, segundo outros autores, a SCEC envolve riscos de instabilidade hemodinâmica intraoperatória e de revascularização incompleta, aumentando, assim, a mortalidade e a morbidade a longo prazo²⁶⁻³¹. No entanto, o real impacto clínico dessa técnica cirúrgica alternativa ainda permanece limitado pela escassez de estudos que comparem os dois métodos²⁶⁻³¹. Consoante Gerola e cols.³², não existem diferenças estatisticamente significativas no perigo de mortalidade e de morbidade em pacientes de baixo risco. Por outro lado, alguns estudos documentaram importantes efeitos da SCEC, embora as evidências disponíveis ainda não sejam suficientes para definir a eventual relevância dessa técnica na prática clínica, pelo que permanece a controvérsia quanto aos reais benefícios de seu uso²³⁻³⁷.

Dessa forma, elaborou-se a metanálise de ensaios clínicos randomizados, comparando a CEC à SCEC, de forma a avaliar os benefícios relativos em termos de mortalidade, morbidade e complicações inerentes aos procedimentos.

Métodos

Pesquisa

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica informatizada nos motores de busca PubMed, Embase, B-on e Science Direct, localizando artigos que contivessem as combinações das expressões: *coronary artery bypass grafting, on-pump versus off-pump, complications, morbidity, mortality, cardiopulmonary bypass, revascularização miocárdica, CEC versus off-pump, complicações, morbidade, mortalidade, bypass cardiopulmonar*. A pesquisa teve início no mês de março de 2009 e fim no mês de janeiro de 2010.

Critérios de inclusão

Analisaram-se os títulos e os resumos dos artigos, sendo incluídos na revisão todos aqueles que fizessem referência à cirurgia de revascularização miocárdica no contexto de CEC e de SCEC. Apenas foram considerados

estudos com pacientes adultos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com e sem CEC. As pesquisas com animais constituíram critério de exclusão desta revisão, bem como trabalhos cujo idioma não fosse inglês, o espanhol ou o português.

Extração de dados

Os critérios de seleção dos métodos descritos foram aplicados aos 94 estudos que identificamos na pesquisa bibliográfica nos motores de busca mencionados acima. A partir de uma análise crítica por dois observadores independentes, em que se ocultou a identificação dos autores, os artigos foram admitidos ou não. Em uma primeira fase, os títulos e os resumos dos 94 estudos foram analisados, determinando a elegibilidade potencial para posterior avaliação. Recolheramos, assim, todos os estudos que estivessem em conformidade com os seguintes critérios: estudo prospectivo randomizado e estudo comparativo entre cirurgia de revascularização com ou sem CEC. Nessa primeira fase, verificou-se que 32 estudos estavam duplicados, 6 apresentavam procedimentos combinados, 11 eram estudos não aleatorizados, 6 não possuíam grupo SCEC e 5 não continham grupo com CEC, permanecendo apenas 34 estudos.

Em uma segunda fase, os 34 estudos selecionados foram avaliados mais detalhadamente, dos quais 19 continham dados insuficientes, 4 não cumpriram os critérios de inclusão, e 2 ainda estavam em curso. Permaneceram, então, 9 estudos, que apresentaram as características potencialmente adequadas para serem incluídos na metanálise. Desses artigos, foram retirados os seguintes *endpoints*: mortalidade, acidente vascular cerebral (AVC), complicações renais e septicemia.

Análise estatística

Os dados foram analisados pelo programa estatístico *Review Manager Version 5.0* (Copenhagen, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008), utilizando modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q e complementada com o I^2 , que indica a proporção da variabilidade entre os estudos, proporcionando uma medida de heterogeneidade³⁸⁻⁴⁰.

Os resultados foram examinados como variáveis dicotômicas, para as quais o *odds ratio* (OR) e os intervalos com 95% de confiança (IC) foram calculados⁴¹. O critério de significância estatística utilizado foi um valor de p inferior ou igual a 0,05, para um intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Estudos selecionados

Os critérios de seleção descritos foram aplicados aos 94 estudos examinados; porém, apenas nove artigos foram selecionados e avaliados de forma mais aprofundada. Foram publicadas todas as pesquisas incluídas, cujas características clínicas estão relatadas na Tabela 1 a seguir⁴²⁻⁵⁰.

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Características clínicas dos estudos selecionados

Estudo (Ano)	País	Nº de doentes envolvidos (RM sem CEC/RM com CEC)	Características dos doentes
BRONW ⁴² (2006)	EUA	2.300 (1.000/1.300)	Pequeno tamanho da artéria obstruída (<1,25 mm); localização intramiocárdica e posterior do vaso; múltiplas estenoses e má qualidade dos vasos; presença de múltiplas comorbidades; idade ≥ 75 anos, em combinação com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); insuficiência renal; doença cerebral e vascular periférica.
HANNAN ⁴³ (2007)	EUA	49.830 (13.899/35.941)	-----
MACK ⁴⁴ (2004)	EUA	7.376 (3.688/3.688)	-----
MIZUTANI ⁴⁵ (2007)	Japão	228 (114/114)	-----
MUNERETTO ⁴⁶ (2003)	Itália	176 (88/88)	Os critérios de exclusão dos doentes foram: ≥ 75 anos de idade; presença de DPOC; disfunção renal; doença carotídea sintomática; doença arterial periférica; doença arteriosclerótica severa da aorta ascendente; história de AVC.
PALMER ⁴⁷ (2007)	EUA	1.251 (654/597)	-----
PUSKAS ⁴⁸ (2008)	EUA	12.812 (5.667/7.145)	Doentes com o estado de urgência foram incluídos.
STRAKA ⁴⁹ (2004)	República Checa	388 (204/184)	Doentes com idade média de 63 anos. Os critérios de exclusão foram: cirurgia concomitante (valvular ou patologia da aorta) e procedimentos de emergência.
YOKOYAMA ⁵⁰ (2000)	EUA	725 (242/483)	Os critérios de inclusão dos doentes foram: ≥ 80 anos de idade; disfunção ventricular; insuficiência renal; DPOC; reoperação.

AVC - acidente vascular cerebral; CEC - circulação extracorpórea; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; RM - revascularização miocárdica.

Metanálise

Mortalidade

A mortalidade foi relatada em sete estudos (23.163 pacientes, Figura 1)^{42,44-48,50} e, segundo a análise realizada, foi significativamente menor no grupo sem CEC (OR = 0,82; IC95: 0,70 - 0,98; p = 0,03), existindo heterogeneidade quanto ao efeito global da amostra (Chi² = 24,51; p = 0,0004). O OR traduz uma redução de 18% no risco de mortalidade, a favor da técnica cirúrgica

SCEC, tendo de ser valorizado com algum cuidado no contexto de heterogeneidade entre os estudos já referidos anteriormente.

Acidente vascular cerebral

A incidência de AVC foi mencionada em cinco estudos (64.713 pacientes, Figura 2)^{42,43,45,47,48}. A análise aplicada demonstrou que essa incidência foi significativamente menor no grupo sem CEC e que não existe heterogeneidade, ou seja, os estudos são homogêneos quanto ao efeito global

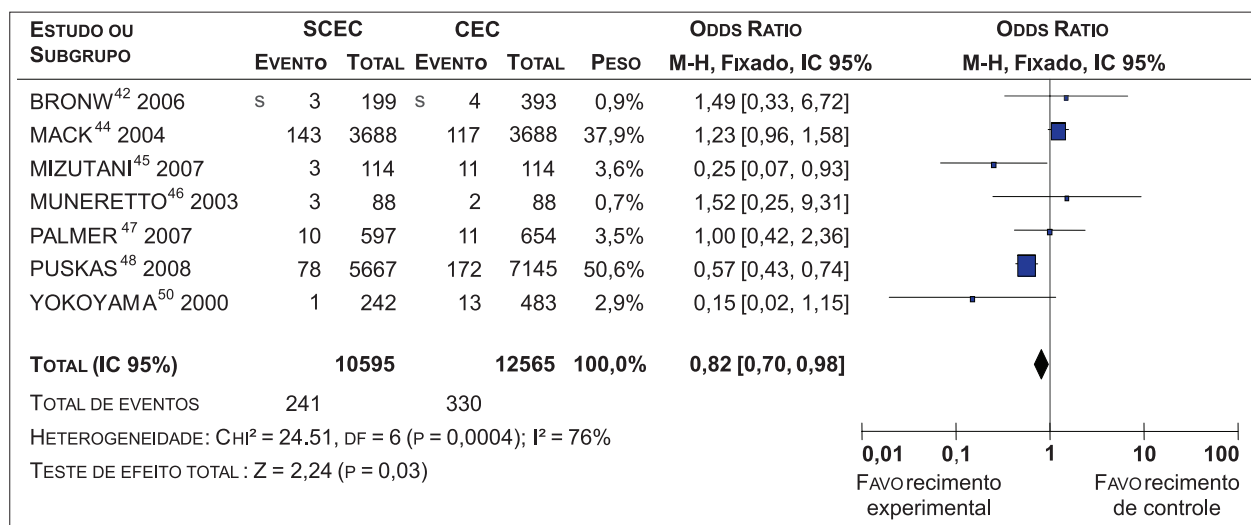


Fig. 1 - Forest plot para análise comparativa da mortalidade.

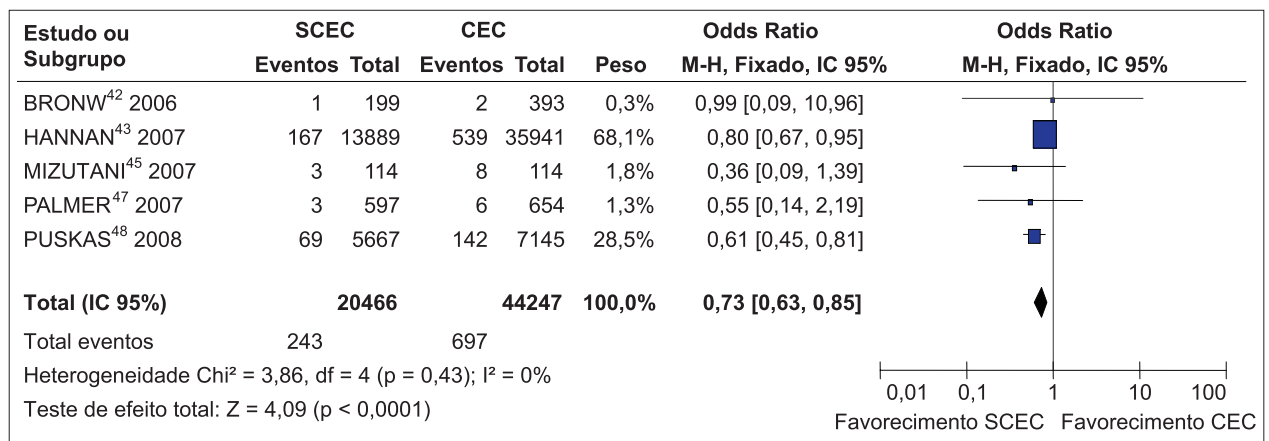


Fig. 2 - Forest plot para análise comparativa de acidente vascular cerebral.

da amostra ($\text{Chi}^2 = 3,86$; $p = 0,43$). A metanálise mostrou uma importante diferença no risco de AVC, com OR de 0,73 (IC95 - 0,63 - 0,85; $p = 0,0001$), indicando uma redução de 27% no risco de ocorrência de AVC no pós-operatório, a favor da SCEC.

Complicações renais

As complicações renais foram descritas em cinco estudos (59.410 pacientes, Figura 3)^{43-45,47,50}, e a análise aplicada demonstrou que existe heterogeneidade quanto ao efeito global da amostra ($\text{Chi}^2 = 10,01$; $p = 0,04$). A metanálise mostrou não haver diferença significativa nas complicações renais, indicando um OR de 0,97 (IC95 - 0,84 - 1,14; $p = 0,74$).

Septicemia

A septicemia foi relatada em três estudos (58.457 pacientes, Figura 4)^{43,44,47}, os quais, segundo a análise realizada, são homogêneos quanto ao efeito global da amostra ($\text{Chi}^2 = 3,09$, $p = 0,21$). A metanálise mostrou

não haver diferença significativa na septicemia (OR = 0,98; IC95 - 0,64 - 1,51; $p = 0,93$).

Discussão

A SCEC é uma técnica cirúrgica com relevância no contexto atual, embora o uso e a difusão na prática clínica ainda careçam de sustentação científica, não obstante todo o aperfeiçoamento realizado ao longo dos últimos anos, a fim de reduzir a mortalidade e a morbidade no pós-operatório, atribuíveis à CEC⁵¹⁻⁵⁴. No entanto, devido às dificuldades na realização de estudos prospectivos randomizados nessa área e, conseqüentemente, ao reduzido número de doentes registrados, o poder estatístico dos estudos disponíveis é relativamente baixo. Além disso, a esse aspecto, assoma-se a baixa incidência de mortalidade e morbidade na população de doentes submetidos à revascularização miocárdica⁵⁵.

Nos últimos anos, publicaram-se diversos estudos, mas o número de ensaios clínicos randomizados disponíveis

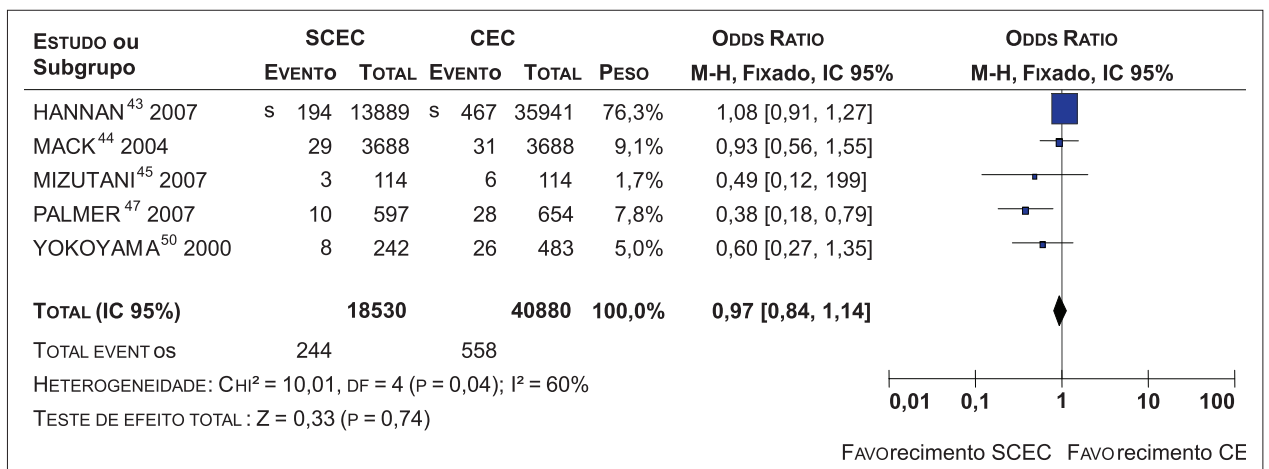


Fig. 3 - Forest plot para análise comparativa de complicações renais.

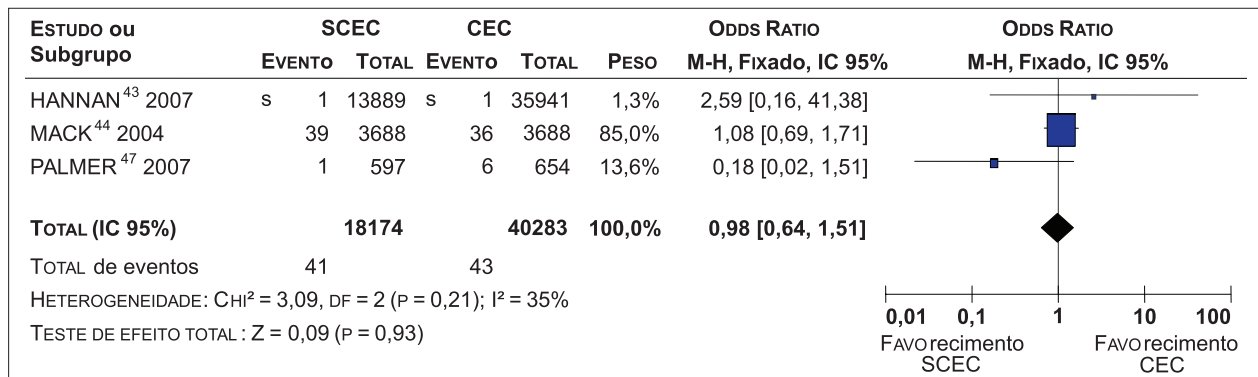


Fig. 4 - Forest plot para análise comparativa de septicemia.

ainda é limitado⁵⁶⁻⁵⁸. Assim, no que diz respeito aos endpoints fundamentais (morte e AVC), apenas os estudos randomizados com amostras de grandes dimensões conseguem demonstrar, conclusivamente, diferenças nos resultados entre os grupos de tratamento de doentes de baixo risco⁵⁴. Por outro lado, a casuística dos estudos tende a excluir os doentes de maior risco, porventura os mais suscetíveis a beneficiar-se da técnica SCEC, subsistindo, assim, dúvidas quanto à segurança dessa técnica nesse contexto^{51,56-58}. A isso, ainda se acresce a existência de estudos que efetivamente demonstram uma redução na mortalidade e na morbidade no operatório e no pós-operatório pela cirurgia de revascularização sem CEC em comparação à técnica de CEC. Entretanto, questiona-se a generalização dos resultados pela delicada validade externa dos estudos^{26,51,57,58}. Além da controvérsia já existente, alguns estudos ainda defendem que os doentes submetidos à SCEC apresentam maior risco de oclusão de *bypass* no pós-operatório. Dessa forma, discute-se a durabilidade da revascularização apoiada por essa técnica, não obstante haver o reconhecimento de que o risco de obstrução no primeiro ano é baixo e sobreponível nos dois procedimentos^{58,59}.

Com vistas a contribuir para o esclarecimento das principais questões que têm polarizado a discussão desse tópico, várias metanálises têm sido conduzidas, recorrendo aos dados disponíveis na literatura científica, com o objetivo central de fornecer fundamentos estatísticos adicionais que esclareçam o posicionamento da revascularização sem CEC relativamente à com CEC⁵⁴⁻⁵⁷. O presente estudo é uma tentativa de contribuir para esse esclarecimento. Neste sentido, os resultados obtidos indicam uma vantagem clínica da SCEC, indicando uma redução de 18% no risco de mortalidade (OR - 0,82; IC95 - 0,70 - 0,98; $p = 0,03$) e uma redução de 27% no risco de ocorrência de AVC no pós-operatório (OR - 0,73; IC95 - 0,63 - 0,85; $p = 0,0001$). No que concerne à ocorrência de complicações no pós-operatório, a saber, septicemia e complicações renais, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas, apesar de grande parte dos estudos incluídos sugerir maior impacto da revascularização com CEC em nível renal. Esse aspecto tem expressão nos resultados obtidos na metanálise (OR - 0,97; IC95 - 0,84 - 1,14; $p = 0,74$), esboçando

uma tendência sugestiva de menor risco de complicações associada à SCEC^{29,57,60-62}.

Outros indícios relevantes para essa problemática, previamente abordados em outros estudos, dizem respeito à necessidade de transfusão, ao tempo de internação e ao custo do procedimento cirúrgico. Nesse sentido, as evidências disponíveis atualmente indicam que a SCEC se caracteriza pela menor necessidade de transfusão sanguínea, pelo menor tempo de internação e, por conseguinte, pelo menor custo hospitalar^{45,46,48-50,55-57,63}. Esses aspectos foram bem reforçados em uma recente metanálise⁵⁴, na qual se demonstrou que a SCEC é menos dispendiosa em comparação à CEC. Ainda nessa linha, outro estudo⁶⁴ demonstrou que os custos dos doentes submetidos à SCEC foram significativamente menores quando comparados à CEC (SCEC 6.515 ± 926 € vs. CEC 9.872 ± 1.299 €; $p < 0,0001$). Essa diferença deve-se essencialmente à diminuição das complicações operatórias e à redução da permanência na unidade de cuidados intensivos. No entanto, deve-se considerar que os doentes, em um contexto de cirurgia de revascularização miocárdica sem CEC que necessitem de transição emergente para a CEC, têm maior risco de mortalidade no pós-operatório e de falência múltipla de órgãos, em comparação aos doentes submetidos, inicialmente, à revascularização com CEC^{43,65}. Isso reforça a necessidade de selecionar bem os doentes para a técnica cirúrgica que mais bem se adeque ao perfil clínico individual.

Limitações

Os estudos incluídos na presente metanálise foram publicados entre 2002 e 2007, pelo que poderão traduzir realidades práticas não representativas das práticas cirúrgicas e anestésicas mais contemporâneas. Embora favoreçam, em termos globais, a SCEC, os resultados deverão ser interpretados com alguma cautela, na medida em que quatro dos nove estudos não continham informação quanto às características clínicas dos doentes incluídos no estudo.

Apesar de a presente metanálise delinear o panorama atual, também serve para destacar algumas das lacunas que permanecem. O mais notável é a falta de pesquisa clínica a longo prazo, bem como a falta de pesquisa em doentes

de alto risco, pelo que se torna difícil posicionar a técnica de SCEC em termos de relevância clínica em doentes de alto risco cirúrgico⁵⁷.

Conclusão

A cirurgia de revascularização miocárdica com CEC, das duas técnicas cirúrgicas estudadas, é a mais antiga e a mais utilizada na prática clínica atual, e os avanços tecnológicos e cirúrgicos têm permitido que esse procedimento se apresente com baixíssima mortalidade e morbidade, havendo excelentes resultados. Por outro lado, a cirurgia de revascularização sem CEC, técnica mais recente, apresenta benefícios comparativos, na medida em que mantém excelentes resultados, mas com taxas de mortalidade, morbidade e complicações potencialmente menores, bem como com menores custos. Esses aspectos foram bem ilustrados na presente metanálise dos estudos randomizados disponíveis, demonstrando que a SCEC está associada à menor taxa de mortalidade e ao menor risco de ocorrência de AVC. Contudo, essa aparente superioridade clínica da SCEC em comparação à CEC na cirurgia de revascularização

miocárdica ainda carece de demonstração em contextos clínicos particulares. Ambas as técnicas estão em evolução e apresentam vantagens e desvantagens específicas em determinados subgrupos de doentes⁶⁵, em que os riscos e os benefícios de ambas as abordagens precisam de ser considerados, de forma que a escolha da estratégia para o doente permita maximizar o benefício a longo prazo e minimizar os riscos a curto prazo^{55,58}.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de Licenciatura de Ana Sofia Gomes Godinho pela Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias.

Referências

1. Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J*. 1946;55(2):117-9.
2. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg*. 1968;5(4):334-9.
3. Taggart DP, Westaby S. Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16(5):271-6.
4. Souza MH, Elias DO. Fundamentos da circulação extracorpórea. 2ª ed. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa; 2006.
5. McGoldrick JP. Cardiac surgery without cardiopulmonary bypass. In: Kay PH, Munsch CM. *Techniques in extracorporeal circulation*. 4th ed. London: Arnold Hill; 2004.
6. Kolesov VI, Potashov LV. [Surgery of coronary arteries]. *Eksp Khir Anesteziol*. 1965;10(2):3-8.
7. Benetti FJ, Naselli G, Wood M, Geffner L. Direct myocardial revascularization without extra-corporeal circulation: experience in 700 patients. *Chest*. 1991;100(2):312-6.
8. Buffolo E, de Andrade CS, Branco JN, Teles CA, Aguiar LF, Gomes WJ. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(1):63-6.
9. Portal da Saúde. Programas Nacionais Prioritários: Programa Nacional de Prevenção e Controle das Doenças Cardiovasculares. [Citado em 2009 dez 3]. Disponível em: <http://www.min-saude.pt/portal/conteudo>.
10. Ministério da Saúde. Direção Geral da Saúde. Plano Nacional da Saúde. [Citado em 2009 dez 3]. Disponível em: <http://www.dgsaude.min-saude.pt/pns/capa/html>.
11. Bergsland J, Fosse E, Svennevig JL. Coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Cardiac Surgery Today*. 2008;4:10-7.
12. Nimesh D, Desai ND, Pelletier MP, Mallidi HR, Christakis GT, Cohen GN, Fries SE, et al. Why is off-pump coronary surgery uncommon in Canada? Results of a population-based survey of Canadian heart surgeons. *Circulation*. 2004;110(11 Suppl. 1):II7-12.
13. Kaiser, Kron IL, Spray TL. *Mastery of cardiothoracic surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
14. Parolari A, Alamanni F, Cannata A, Naliato M, Bonati L, Rubini P, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(1):37-40.
15. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1991;51(4):529-31.
16. Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(1):56-9.
17. Srüber M, Cremer JT, Gohrbandt B, Hagl C, Jankowski M, Völker B, et al. Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(4):1330-5.
18. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(4):1198-204.
19. Buffolo E, de Andrade CS, Branco JN, Teles CA, Aguiar LF, Gomes WJ. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(1):63-6.
20. Plomondon ME, Cleveland JC Jr, Ludwig ST, Grunwald GK, Kiefe CI, Grover FL, et al. Off-pump coronary artery bypass is associated with improved risk-adjusted outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(1):114-9.
21. Cleveland JC Jr, Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(4):1282-8.
22. Al-Ruzzeh S, Ambler G, Asimakopoulos G, Omar RZ, Hason R, Fabri B, et al. Comparative Analysis of Early Clinical Outcome. Off-Pump Coronary Artery Bypass (OPCAB) surgery reduces risk-stratified morbidity and mortality: a United Kingdom multi-center comparative analysis of early clinical outcome. *Circulation*. 2003;108(Suppl 1):II1-8.
23. Sabik JF, Gillinov AM, Blackstone EH, Vacha C, Houghtaling PL, Navia J, et al. Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(4):698-707.

Artigo de Revisão

24. Mack M, Bachand D, Acuff T, Edgerton J, Prince S, Dewey T, et al. Improved outcomes in coronary artery bypass grafting with beating-heart techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(3):598-607.
25. Taggart DP, Westaby S. Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol.* 2001;16(5):271-6.
26. Ascione R, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass surgery the implications of the evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(4):779-81.
27. Motalebzadeh R, Jahangiri M. Meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive decline after on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(6):1400-2.
28. Bedi HS, Suri A, Kalkat MS, Sengar BS, Mahajan V, Chawla R, et al. Global myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass using innovative techniques for myocardial stabilization and perfusion. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(1):156-64.
29. Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(2):227-37.
30. Lytle BW. On-pump and off-pump coronary bypass surgery. *Circulation.* 2007;116(10):1108-9.
31. Bonchek LI. Off-pump coronary bypass it for everyone? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(3):431-4.
32. Gerola LR, Buffolo E, Jاسبك W, Botelho B, Bosco J, Brasil LA, et al. Off-pump versus on-pump myocardial revascularization in low-risk patients with one or two vessel disease: perioperative results in a multicenter randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):569-73.
33. Ngaage DL. Off-pump coronary artery bypass grafting: the myth, the logic and the science. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(4):557-70.
34. Van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, Nathoe HM, Suyker WJ, Diephuis JC, et al. Early outcome after off-pump versus on pump coronary bypass surgery. *Circulation.* 2001;104(15):1761-6.
35. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(4):797-808.
36. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet.* 2002;359(9313):1194-9.
37. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1827-37.
38. Green S, Higgins JPT, Alderson P, Clarke M, Mulrow CD, Oxman AD. *Cochrane reviewers' handbook 4.2.1.* Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2003.
39. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60.
40. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539-58.
41. Paul SR, Donner A. Small sample performance of tests of homogeneity of odds ratios in $K \times 2$ tables. *Stat Med.* 1992;11(2):159-65.
42. Brown JM, Poston RS, Gammie JS, Cardarelli MG, Schwartz K, Sikora JA, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in consecutive patients: decision-making algorithm and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(2):555-61.
43. Hannan EL, Wu C, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Culliford AT, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation.* 2007;116(10):1145-52.
44. Mack MJ, Brown P, Houser F, Katz M, Kugelmass A, Simon A, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in a matched sample of women: a comparison of outcomes. *Circulation.* 2004;110(11 Suppl. 1):II1-6.
45. Mizutani S, Matsuura A, Miyahara K, Eda T, Kawamura A, Yoshioka T, et al. On-pump beating-heart coronary artery bypass: a propensity matched analysis. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1368-73.
46. Muneretto C, Bisleri G, Negri A, Manfredi J, Metra M, Nodari S, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery technique for total arterial myocardial revascularization: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(3):778-83.
48. Palmer G, Herbert MA, Prince SL, Williams JL, Magee MJ, Brown P, et al. Coronary Artery Revascularization (CARE) Registry: an observational study of on-pump and off-pump coronary artery revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(3):986-92.
49. Puskas JD, Kilgo PD, Lattouf OM, Thourani VH, Cooper WA, Vassiliades TA, et al. Off-pump coronary bypass provides reduced mortality and morbidity and equivalent 10-year survival. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(4):1139-46.
50. Straka Z, Widimsky P, Jirasek K, Stros P, Votava J, Janek T, et al. Off-pump versus on-pump coronary surgery: final results from a Prospective Randomized Study PRAGUE-4. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(3):789-93.
51. Yokoyama T, Baumgartner FJ, Gheissari A, Capouya ER, Parragiotides GP, Declusin RJ. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(5):1546-50.
52. Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(5):1510-5.
53. Mack M, Bachand D, Acuff T, Edgerton J, Prince S, Dewey T, et al. Improved outcomes in coronary artery bypass grafting with beating-heart techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(3):598-607.
54. Patel NC, Grayson AD, Jackson M, Au J, Yonan N, Hasan R, et al. The effect of off-pump coronary artery bypass surgery on in-hospital mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(2):255-60.
55. Puskas J, et al (2005). Off-Pump versus Conventional Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis and Consensus Statement From The 2004 ISMICS Consensus Conference. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery:* 1: 3-27.
56. Reeves BC, Ascione R, Caputo M, Angelini GD. (). Morbidity and mortality following acute conversion from off-pump to on pump coronary, *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(6):941-7.
57. Parolari A, Alamanni F, Cannata A, Maliato M, Bonati L, Rubini P, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg.* 2003;71(1):37-40.
58. Geert JMC, van der Heyden CJ, Nathoe HM, Jansen EW, Grobbee DE. Meta-analysis on the effect of off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(1):81-4.
59. Parolari A, Alamanni F, Polvani G, Agrifoglio M, Chen YB, Kassen S, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing off-pump with on-pump coronary artery bypass graft patency. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(6):2121-5.
60. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology.* 2005;102(1):188-203.
61. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation.* 1998;97(9):916-31.
62. Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting: not a flash in the pan. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(1):306-13.

63. Martin JE. Low dosage tricyclic antidepressants in depression: non superiority does not equal equivalence. *BMJ*. 2003;326(7387):499.
64. Kastanioti C. Costs clinical outcomes, and health-related quality of life of off-pump vs. on-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2007;6(1):54-9.
65. Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, Ferguson TB, Gardner TJ, Hiratzka LF, et al. Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific statement from the American Heart Association council on cardiovascular surgery and anesthesia in collaboration with the interdisciplinary working group on quality of care and outcomes research. *Circulation*. 2005;111(21):2858-64.
66. Shekar PS. Cardiology patient page: on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2006;113(4):e51-2.